UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 274

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS PROVOQUÉS PAR LES ANTIBIOTIQUES

LE SYNDROME CHOLÉRIFORME

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 20 Décembre 1954

PAR

Jean FRADET

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Certifié d'Études Spéciales de Médecine Aéronautique
Certifié d'Études Spéciales de Biologie appliquée à l'Éducation Physique
et aux Sports

Né à Castellane (Basses-Alpes) le 11 Septembre 1928

Examinateurs de la Thèse	MM. CREYX. professeur.....	*Président.*
	TAYEAU, professeur.....	*Juges*
	PAUTRIZEL, professeur.....	
	LENG-LÉVY, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DELBREL, 20, RUE CONDILLAC

1954

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 274

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS PROVOQUÉS PAR LES ANTIBIOTIQUES

LE SYNDROME CHOLÉRIFORME

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 20 Décembre 1954

PAR

Jean FRADET

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Certifié d'Études Spéciales de Médecine Aéronautique
Certifié d'Études Spéciales de Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports

Né à Castellane (Basses-Alpes) le 11 Septembre 1928

Examinateurs de la Thèse

MM CREYX, professeur..... *Président*
TAYEAU, professeur.....
PAUTRIZEL, professeur..... *Juges*
LENG LÉVY, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE DELBREL, 20, RUE CONDILLAC

1954

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX
id.	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
id.	MASSÉ
Clinique d accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
id.	QUILICHINI
Pharmacie (3e Section.)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
id.	LENG-LÉVY
id.	MORETTI
id.	LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER
id.	CHAVANNAZ
id.	VILLAR
id.	TINGAUD
id.	DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE
id.	FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et Médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
id.	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER
id.	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON FRERE

A GERARD TIXERANT

A MES AMIS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MON AMI GERARD LABORIE

INTERNE DES HOPITAUX

Qui a su, si aimablement, guider nos recherches.

A NOS MAITRES DE
LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin General de 1re Classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur LENG-LEVY

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hopitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for Courage in the Cause of Freedom
Officier d'Académie

Vous avez bien voulu nous guider et nous faire bénéficier de votre grande expérience. Vous avez bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.

Veuillez bien recevoir ici l'expression de notre grande gratitude.

Monsieur le Professeur R. PAUTRIZEL

Docteur Es-Sciences
Directeur du Laboratoire Départemental de Sérologie
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Croix de Guerre 1939-1945
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur F. TAYEAU

Professeur de Chimie Biologique et Médicale
Docteur Es-Sciences
Officier d'Académie

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hopitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Nous vous remercions d'avoir bien voulu présider notre jury de thèse. Votre mansuétude n'a eu d'égale envers nous que votre patience. Votre enseignement clinique, votre érudition, votre clarté furent pour nos études une parfaite conclusion.

Nous vous témoignons l'assurance de notre sincère admiration et de notre grande gratitude.

INTRODUCTION

Les antibiotiques constituent des armes de choix dans l'arsenal thérapeutique actuel. Mais ces armes, pour être efficaces, n'en sont pas moins préjudiciables et nécessitent un emploi réfléchi.

En effet, les antibiotiques peuvent entraîner :

— *des effets secondaires :* c'est là monnaie courante, mais ces effets secondaires ne doivent pas en limiter l'utilisation;

— *des incidents :* qui obligeront éventuellement à l'arrêt de la thérapeutique;

— *des accidents :* qui imposent non seulement l'arrêt du traitement, mais encore une thérapeutique corrective parfois inefficace.

Nous limiterons notre étude aux seuls antibiotiques végétaux, négligeant ainsi délibérément :

— les *antibiotiques chimiques :* P.A.S., isoniazide, acide hexolique;

— les *antibiotiques tissulaires :* érythrine.

Depuis la découverte et l'application thérapeutique de la pénicilline, de nombreux antibiotiques végétaux ont fait leur apparition :

— Ce sont d'abord « les cinq grands » : pénicilline, streptomycine, chloromycétine, auréomycine, terramycine.

— Puis ensuite une série d'antibiotiques d'emploi plus

limité : tétracycline, bacitracine, carbomycine (magnamycine), néomycine, achromycine, viomycine, érythromycine, polymyxine (aérosporine), gramicidine, tyrothricine, saframycine.

— Enfin, des produits peu connus en France ou encore à l'étude : fumagiline, subtiline, fumigacine et fumigatine, corylophylline, clavacine, notatine, nébularine, lactaroviolline, lycopersine et tomatine, clitocybine, nocardine, actinomycine et actinomycitine.

Nous n'envisagerons ici que les accidents dus aux antibiotiques majeurs. Ces accidents affectent éventuellement tous les systèmes ou appareils de l'économie. Cependant, on observe avec une particulière fréquence des phénomènes cutanéo-muqueux, nerveux, vasculo-sanguins, digestifs, infectieux et généraux, plus rarement des manifestations hépatiques, rénales, pulmonaires.

LES ACCIDENTS CUTANEO-MUQUEUX

Ils s'observent avec la plupart des antibiotiques.

La pénicilline en injections intramusculaires, en aérosols (Bopp) ou en applications locales peut donner lieu à des :

— rash (Haight);

— urticaires (Haight, Lian);

— érythèmes morbiliformes (Joulia et Broustet);

— éruptions érythémato-vésiculeuses (Feldman);

— dermatites de contact chez les sujets manipulant le produit (Feldman).

La pénicilline-procaïne entraîne souvent des manifestations de nature allergique : œdème, prurit, érythème, eczéma.

La streptomycine provoque facilement :

— des réactions douloureuses locales rarement assez intenses pour contrarier le traitement;

— des éruptions prurigineuses de types divers (Bopp);

— des érythrodermies (Mac Kechnie).

Ces manifestations cutanées se produisent surtout chez les sujets manipulant la substance. Elles sont caractérisées par du prurit digital ou palpébral, par des éruptions eczématiformes et généralement localisées aux mains, à la face, aux régions orbitaires et péribuccales.

On voit avec la chloromycétine apparaître :

— des érythèmes fugaces;

— des eczémas périnéo-scrotaux;

— des vulvo-vaginites (Bertrand).

Les accidents cutanéo-muqueux provoqués par l'auréomycine varient avec la voie d'introduction. Inconnus par voie intraveineuse, ils se produisent à la suite d'ingestion (eczéma suintant ano-vulvaire ou scrotal, éruptions à type scarlatiniforme, érythème suintant parfois squameux); à la suite d'applications locales internes ou externes (accidents de sensibilisation analogues à ceux que l'on observe chez les infirmières manipulant le produit [Bertoy]).

L'emploi de la terramycine s'accompagne d'érythèmes (Laham, Ritchie); plus souvent, de manifestations anales, à type de prurit avec sensations de brûlures. Sidi et Plas-Arditti voient à la base de ces manifestations quelque réveil de mycoses latentes, quelque extériorisation des carences vitaminiques B associées à une modification du pH des selles.

Parmi les autres antibiotiques, signalons :

— la tétracycline, qui entraîne rarement des réactions cutanées allergiques (Minieri et collaborateurs);

— la bacitracine, qui, localement, serait beaucoup mieux tolérée que les autres (Miller, Mac Donald et Shock);

— il en est de même pour la néomycine; cependant, Kile signale 7 cas de moniliase cutanée;

— la viomycine donnerait, d'après Pitts, des douleurs au point d'injection (40 %), des rash (18 %); Hackney signale la fréquence des accidents de sensibilisation;

— avec l'érythromycine, Haight n'observe que 4 % de réactions toxiques du type rash ou urticaire. En applications locales, Livingood, Head, ne relèvent sur 184 malades que 5 accidents de sensibilisation ou irritation locale.

LES ACCIDENTS NERVEUX

Ils sont avant tout l'apanage de la streptomycine.

Celle-ci présente une toxicité élective pour la VIII[e] paire crânienne. L'atteinte du nerf auditif est, en effet, la complication la plus redoutable. Elle est trop connue pour qu'on insiste. Rappelons simplement que les opinions varient en ce qui concerne la toxicité du sulfate de streptomycine et de la di-hydro-streptomycine. Pour la plupart des auteurs, en particulier pour l'Ecole bordelaise (Aubertin et collaborateurs), le sulfate de streptomycine doit être préféré à la di-hydro-streptomycine. Récemment encore, Calvet rapportait un cas de labyrinthite précoce avec la di-hydro-streptomycine. Par contre, les Lyonnais (Brun) de même que certains auteurs anglais (Lumsden et Powell) n'observent pas d'accidents. Signalons que, dernièrement, Calvet, Ribet et Laporte ont proposé de traiter l'atteinte de la VIII[e] paire par le B.A.L.

D'autres manifestations neurologiques peuvent s'observer surtout après usage de doses trop fortes ou de solutions concentrées : réactions méningées, troubles psychiques, troubles neuro-végétatifs, convulsions (après injections intra-rachidiennes [Debré]) ; hémiplégie (cas de Dussert).

Des manifestations neuro-psychiques se rencontrent également avec la chloromycétine :

— troubles de l'accommodation;

— délires systématisés, avec agitation, hallucinations visuelles.

Ces accidents, observés surtout à l'occasion de la fièvre typhoïde, sont probablement connexes d'une encéphalite toxique (Bertrand) et cèdent avec l'arrêt du traitement.

La néomycine en injections intramusculaires entraîne quelquefois des accidents toxiques d'ordre auditif coïncidant généralement avec une atteinte fonctionnelle rénale (Duncan).

Seabury insiste sur leur fréquence chez les sujets traités autrefois par la streptomycine.

Hackney, avec la viomycine, a observé des atteintes de la VIII[e] paire.

LES ACCIDENTS VASCULO-SANGUINS

Ils sont rares avec la pénicilline : thrombo-phlébites (Desfour); hypercoagulabilité sanguine dans quelques cas, éosinophilie coexistant avec des accidents cutanés d'ordre allergique (Goudemand).

Ils sont exceptionnels avec la streptomycine. Cependant, Goudemand signale l'hypercoagulabilité et l'éosinophilie sanguine. Il insiste avec Benhamou sur la possibilité de leucopénie avec granulopénie ou même d'agranulocytose.

Les accidents sanguins dus à la chloromycétine ont davantage retenu l'attention.

Si les faits d'aplasie médullaire restent rares pour Goudemand et Lagrue, les auteurs américains relèvent tout de même aux U. S. A., depuis 1949, 105 cas d'anémie aplastique mortelle. Hodgkinson, au cours d'une récente enquête dans les Iles britanniques, a rassemblé 28 cas d'anémie aplastique, dont 24 mortels. Plus souvent, on observe des anémies nutritionnelles curables par l'acide folique et la vitamine B 12. Ce sont des anémies modérées, normochromes, sans altération leucocytaire ou plaquettaire, avec moelle normale, coexistant souvent avec des troubles digestifs (Goudemand, Janbon et Bertrand). On les considère comme secondaires à l'inhibition du facteur antianémique à la faveur des perturbations de la flore intestinale (Goudemand). Bertrand cite enfin un cas d'anémie hémolytique mortelle relevé dans la littérature.

L'emploi de l'auréomycine n'a donné à Parker et Wright aucun trouble de la crase sanguine. Mais Goudemand signale

quelques cas d'hypercoagulabilité et des anémies nutritionnelles du même type que celles observées avec la chloromycétine. Les injections intraveineuses à doses élevées ou avec des solutions concentrées risquent de provoquer des thrombo-phlébites.

L'usage de la terramycine a permis à Goudemand d'observer quelques cas d'anémies nutritionnelles.

Enfin, d'après Malewitz, la prise de fumagilline serait suivie de manifestations sanguines du type leucopénie avec angine.

LES ACCIDENTS INFECTIEUX

Sous cette rubrique, nous avons surtout en vue les moniliases et infections fungiques.

Elles déterminent avant tout des *accidents buccaux*.

La pénicilline administrée *per os*, les antibiotiques à large spectre, surtout l'auréomycine, provoquent chez certains sujets des glossites et lésions de la muqueuse buccale. Chez certains malades de Harris, Pappenfort et collaborateurs, Woods et collaborateurs, Tomaszewski, l'examen direct et la culture ont révélé l'existence de *Candida albicans*. Ces lésions ne correspondent point, dans tous les cas, au muguet classique; d'autres types ont été décrits : langue recouverte d'un enduit brun, langue noire (black tongue), langue simplement rouge, sèche et douloureuse, glossite atrophique, glossite hypertrophique avec coloration brunâtre, éruption vésiculo-papuleuse (Tomaszewski, Woods). D'autre part, Brown, Tomaszewski (1953), Cross, ont montré que la présence de levurides n'était pas constante au cours des réactions buccales provoquées par les antibiotiques.

Chez les malades traités par les antibiotiques à large spectre, les *rectites* sont fréquentes, se traduisant par rougeurs, exsudats, fissures, et même saignement. Si Harris,

Tomaszwski, Willcox et collaborateurs, attribuent cette irritation rectale à *Candida albicans*, les résultats de Brown montrent que l'infection fungique n'est pas constante.

On retrouve ces résultats discordants pour les *diarrhées*, au cours desquelles Woods note une prédominance de *Candida albicans*, alors que Brown ne découvre que rarement le parasite.

Les *vaginites et cervicites* survenant au cours des traitements antibiotiques ont fait également l'objet d'études micrographiques de Harris et Frisk et coll. cités par Zettergren, de Miller et collaborateurs. Des levures ont été mises en évidence dans la plupart des cas.

Des *moniliases cutanées* apparaissent surtout au cours des traitements par les pommades antibiotiques (Kligman).

Un certain nombre d'observations de *moniliases profondes* figurent dans la littérature. Citons :

— des moniliases pulmonaires : dans l'ensemble, il s'agit le plus souvent de malades recevant un traitement antibiotique pour une affection pulmonaire. Elles apparaissent et s'aggravent malgré l'antibiothérapie. *Candida albicans* est alors le seul germe ou tout au moins le germe prédominant de l'expectoration (Oblatt, cité par Duchesnay, Brown, Woods, Ormerod et collaborateurs, Sharp, Bopp);

— des péritonites moniliales (Reynel et collaborateurs).

— des septicémies avec localisations diverses : Grekin et collaborateurs, Kunstader, Rankin, Brown, Farber, cité par Zimmermann, Gauserwitz, Geiger, Zimmermann, Lelong et collaborateurs. Dans tous les cas, l'évolution a été mortelle.

Le rôle pathogénique de ces moniliases n'est pas absolument éclairci.

In vitro, Pappenfort et collaborateurs ont constaté que le contenu des capsules d'auréomycine stimulait la croissance de *Candida albicans*.

Mais ultérieurement Lipnick et collaborateurs ont prétendu que ce phénomène était dû, en réalité, à un composant de la capsule, le phosphate de calcium. Campbell et Zaslow ont montré que la streptomycine favorise *in vitro* le développe-

ment d'un certain nombre de champignons; ils n'ont pas reconnu cette action chez les animaux inoculés avec les mêmes germes.

Foley et Winter ont mis en évidence une exacerbation des infections expérimentales à *Candida albicans* chez le lapin et l'embryon de poulet. Kligman et collaborateurs n'ont pas retrouvé cette action au cours de diverses mycoses expérimentales chez la souris.

Werner a fait les constatations suivantes : *Candida albicans* cultivé *in vitro* sur milieu synthétique de Schopfer nécessite la présence de biotine. La pénicilline n'a aucune action sur la croissance du germe quand la concentration de biotine est égale au taux optimum. Lorsque la biotine est en quantité insuffisante, la pénicilline a une action nettement favorisante.

En conclusion, l'infection fungique apparaît comme fréquente, mais non constante au cours des accidents cutanéo-muqueux. Le rôle pathogénique de *Candida albicans* n'est pas absolument prouvé, même dans les formes où le parasite abonde. En effet, sa présence a été décelée chez des sujets traités par les antibiotiques et indemnes de toutes réactions muqueuses (Kligman, Woods) Les levures sont des saprophytes normaux et fréquents de la cavité buccale et de l'intestin (Shoor, Lipnik); l'action des antibiotiques opère la sélection bactérienne, respecte les micro-organismes insensibles.

On a invoqué d'autres pathogénies de ces réactions cutanéo-muqueuses. La plus en faveur est une carence vitaminique due à la suppression par les antibiotiques des germes intestinaux producteurs de vitamines du groupe B. Ainsi est-il permis d'envisager le mécanisme suivant : *Candida albicans* envahirait les tissus dont la résistance est diminuée par une déficience en vitamines B (Harris-Payne). S'inscrivant en faveur de cette théorie, certains auteurs ont signalé que l'administration parentérale de vitamines B provoque une régression plus rapide des lésions cutanéo-muqueuses constituées

et possède un certain effet prophylactique (Harris, Tomaszewski). Cependant, il semble que les vitamines élaborées par les bactéries au niveau du côlon soient dans des conditions défavorables et ne puissent subir les transformations qui les rendaient utilisables. Leur disparition n'entraînerait point de troubles carentiels sérieux (Brisou). Signalons que Cazalis a prouvé l'existence d'intolérance de la muqueuse buccale aux antibiotiques (test de contact).

Les moniliases profondes ont été décrites avant l'utilisation des antibiotiques et ont prêté à discussion : touchant le défaut de résistance du terrain (infection, intoxication, tare, âge, etc.), qui conditionne leur apparition.

Au cours des traitements antibiotiques, même litige. Dans certaines observations (Ferber, Brown), on note une résistance moindre du terrain; dans d'autres (Lelong et collaborateurs), il n'est pas possible d'invoquer ce mécanisme.

Candida albicans est un saprophyte fréquent de l'arbre respiratoire, de la cavité buccale et de l'intestin. Le processus de la sélection en chaîne suffit à expliquer sa présence au niveau de ces organes, sous l'action des antibiotiques. Dans le cas particulier des moniliases pulmonaires, il conviendra d'écarter une tuberculose ou une tumeur maligne susceptibles d'ailleurs d'être surinfectés par des levures.

A côté des moniliases et infections fungiques, d'autres accidents infectieux ont été signalés :

— Reichlin a relevé dans la littérature 3 cas de syndrome de Loeffler après pénicillinothérapie;

— Hofer et Mac Caskey ont réuni 6 observations d'infections pulmonaires compliquées de surinfections ou de réinfections bactériennes après un court intervalle, et ce par un germe différent de celui de l'infection initiale et résistant à l'antibiotique utilisé.

LES ACCIDENTS GENERAUX

La pénicillinothérapie peut entraîner :

— des douleurs musculaires;

— de la fièvre : dans 10 % des cas pour certains auteurs américains et Lian; dans 50 % des cas pour Pardo-Costello.

Les accidents s'observent (surtout avec « les pénicillines dites retard » qui contiennent de la procaïne) du fait d'une hypersensibilité à ce produit.

Il s'agit alors de manifestations de nature allergique :

— angoisse, état de choc, tendance à la syncope, vertiges, nausées;

— mort rapide par œdème pulmonaire aigu. Bell interprète le phénomène comme une réaction anaphylactique.

Pour Wadbott, les chocs déterminés seraient la conséquence d'injections accidentelles dans un vaisseau chez des malades sensibilisés.

Les manifestations générales consécutives à l'emploi de la streptomycine s'observent chez les sujets traités et les sujets qui manipulent le produit : céphalée, vertiges, malaise, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, chute de la tension artérielle, arthralgies et myalgies.

Les accidents provoqués par la chloromycétine se rencontrent surtout avec les doses de charge et sont imputables à une lyse bactérienne brutale mettant en liberté les endotoxines. Bertrand en a rapporté 10 cas mortels.

On n'observe guère avec l'auréomycine qu'une hyperthermie fugace.

La viomycine déterminerait, d'après Pitts, O'Dell et collaborateurs, de la fièvre dans 26 % des cas.

LES ACCIDENTS HEPATIQUES

Les antibiotiques sont, de façon générale, peu toxiques pour le foie.

Les ictères streptomyciniques décrits par Decourt, Mac Kechnie, ne sont probablement que des hépatites épidémiques.

Avec l'auréomycine, Pagliei a rapporté 1 cas de mort par coma hépato-rénal; Rutenburg et Pinkes ont observé, sur 89 malades, 50 cas d'altération fonctionnelle hépatique avec ictère dans 15 d'entre eux.

LES ACCIDENTS RENAUX

Ils sont à retenir : inconnus avec la pénicilline, la chloromycétine, la tétracyline et ses dérivés, ils constituent, par contre, un inconvénient fréquent de la streptomycinothérapie, au cours de laquelle on a observé : albuminurie, cylindrurie, hématurie microscopique.

La bacitracine en injections intramusculaires présente une action toxique sur les reins (Bickel, Miller, Mac Donald et Shock).

D'après Pitts, O'Dell et collaborateurs, la viomycine déclenche chez la plupart des malades une légère irritation rénale que Hackney, King et collaborateurs n'ont pas consignée.

La polymyxine offre une toxicité rénale importante signalée par Bickel et bien étudiée par Clément et Millard.

Avec la néomycine, une légère atteinte rénale a été relatée par Reed et Wellman.

Wasburn et collaborateurs, utilisant cet antibiotique par voie intramusculaire, ont observé, chez 24 malades sur 32, une atteinte transitoire : albuminurie, cylindrurie, oligurie

et quelquefois azotémie, isolées ou associées. Chez les sujets porteurs d'une insuffisance rénale avant le traitement, l'azotémie est la règle et nécessite l'abandon du médicament.

LES ACCIDENTS PULMONAIRES

En dehors des moniliases et des surinfections ou réinfections, il n'a guère été observé que des phénomènes allergiques bronchiques avec la pénicilline ou la streptomycine employées en aérosols (Bopp).

CHAPITRE PREMIER

ACCIDENTS DIGESTIFS

L'usage de plus en plus répandu des antibiotiques fungiques explique la fréquence des accidents digestifs et leur importance. Les premiers travaux relatifs à ces derniers datent de 1951, où Jackson et Finland, étudiant les effets de la terramycine sur les infections pneumococciques, rapportent 7 décès, dont 3 survenus à la suite d'un syndrome diarrhéique aigu. C'est le premier document clinique important signalé.

En 1952, Janbon et ses collaborateurs observent 9 cas de syndrome diarrhéique après usage de terramycine, étudiant plus particulièrement les modifications de la flore intestinale secondaire au traitement antibiotique.

En 1953, Dearing et Heilman signalent 7 cas analogues et proposent comme traitement l'*érythromycine*.

Tels sont les travaux qui marquent les trois grandes étapes cliniques bactériologiques et thérapeutiques de ces accidents. A l'heure actuelle, le nombre des études se fait chaque jour plus considérable, et nous ne faisons que citer les premiers travaux.

Les accidents digestifs sont extrêmement variés et frappent chaque portion du tube digestif.

A l'uniformité des syndromes gastro-intestinaux étudiés, il nous faut opposer la pluralité des étiologies envisagées. Tous les antibiotiques fungiques sont, à l'heure actuelle,

incriminés, et nous verrons plus tard quels sont leurs rôles respectifs. On pourra donc éliminer le rôle toxique du produit lui-même pour envisager d'autres causes.

Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints isolément ou dans leur ensemble. Tous les intermédiaires sont possibles, allant de la bénignité la plus complète jusqu'aux accidents mortels. Ni la dose journalière ni la durée du traitement n'interviennent, et, si on a pu incriminer un terrain prédisposant, ces accidents peuvent se voir à tout âge et chez des sujets indemnes de toutes tares antérieures.

Les incidents les plus fréquents, mais aussi les plus bénins sont : soit des nausées, soit une légère diarrhée, une dyspepsie, un prurit anal modéré. Ils peuvent être précoces, ou apparaître tardivement. Ils peuvent être évités par l'administration simultanée de complexe vitaminique B; ils cessent rapidement dès l'arrêt du traitement. La réapparition de ces incidents peut être évitée par la prise à dose plus faible et progressive de la drogue.

Il est, à l'heure actuelle, absolument indéniable que ces incidents reconnaissent bien la même pathogénie que les incidents et accidents que nous allons étudier.

Les manifestations buccales.

Woods, en 1950, remarque la fréquence du muguet buccal consécutif à l'absorption d'antibiotique, muguet pouvant s'accompagner de diarrhée avec présence de *Monilia albicans* dans les selles. Woods pense que cette complication est due à la suppression de la flore normale. Monnet insiste aussi sur la fréquence du muguet buccal chez le nourrisson après l'absorption d'antibiotique. Harris a attiré également l'attention sur le rôle possible des *Monilia*. Etudiant les accidents secondaires présentés par une série de malades traités par l'auréomycine (135 sujets), ou le chloramphénicol (46 sujets), cet auteur signale qu'il a fait examiner la flore buccale chez deux des malades présentant des lésions buccales; dans les deux cas, on a trouvé des *Candida albicans*, qui n'avaient pas été mis en évidence avant le traitement.

Pappenfort et collaborateurs, Tomaszewski, Woods et collaborateurs, en 1951, signalent que chez tous leurs malades présentant des lésions buccales au cours de traitements antibiotiques, ils ont isolé des lésions, des *Candida albicans* par culture ou examen direct. La description clinique des lésions buccales donnée par ces auteurs ne correspond pas, dans tous les cas, au muguet classique. Certains malades de Woods présentaient une langue recouverte d'un enduit brun, langue noire pileuse (black-tongue) ou langue seulement rouge, sèche et douloureuse.

Tomaszewski décrit des lésions linguales du type glossite atrophique (la plus fréquente), glossite hypertrophique avec coloration brunâtre (10 % des cas), langue noire pileuse (la moins fréquente), le plus souvent accompagnées d'une rougeur des muqueuses de la bouche et quelquefois d'une éruption vésiculo-papuleuse.

D'autres chercheurs, tel Brown, ont montré que la présence des levurides n'était pas constante. Brown ne les a vues que deux fois sur 8 réactions buccales au cours de traitements répétés par l'auréomycine. Ces deux malades présentaient des fausses membranes du type muguet, les autres une langue brune ou une langue rouge et fissurée, souvent accompagnée de rougeur et d'œdème au niveau des autres muqueuses de la cavité buccale.

De même, Tomaszewski (2e article 1953), n'a trouvé des *Monilia* que dans 60 % des cas dans une série groupant 21 « black-tongue » survenues au cours de traitement par l'auréomycine ou le chloramphénicol *per os* aux doses usuelles ou après traitement de pénicilline intramusculaire. La proportion de moniliase est encore plus faible (25 %) dans une autre série de 18 black-tongue après administration de pastilles de pénicilline, d'auréomycine, de chloramphénicol ou de streptomycine. Cross n'a jamais trouvé de *Monilia* dans les black-tongue qu'il a observées après pénicilline buccale.

Pénicilline, auréomycine, chloromycétine, données *per os*, peuvent être responsables de ces accidents type moniliase.

La localisation buccale du muguet est la plus fréquente. Les accidents débutent précocément vingt-quatre à soixante-douze heures après le début du traitement. Ce sont d'abord des sensations de brûlures de la bouche et de brûlures pharyngées, puis surviennent les modifications anatomiques.

D'abord, la langue devient noirâtre et œdématiée, puis rouge et sèche, réalisant une véritable glossite successivement hypertrophique et atrophique. Les muqueuses avoisinantes, buccales et pharyngées, voire même œsophagiennes, sont rouges, œdématiées et se recouvrent par plaques d'un enduit blanchâtre avec parfois, mais de façon plus inconstante, de petites « pétéchies ».

Au niveau des lésions bucco-pharyngées, l'examen bactériologique met en évidence des spores de muguet en quantité bien plus importante qu'à l'état normal.

La stomatite est également une complication fréquente et classique, banale après absorption de chloromycétine et d'auréomycine, surtout s'il y a eu des régurgitations ou si la capsule a été ouverte : l'aspect réalisé est celui de la stomatite classique avec cheilite et exanthème péribuccal; elle peut être associée au muguet buccal et aux autres modifications gastro-intestinales ou isolée.

Manifestations gastriques.

Lewis, Bauerlein, Glytles, signalent, dès 1950, des accidents gastriques. Ils sont bénins et passagers, se limitant à des nausées, vomissements, régurgitations, pyrosis, et au maximum réalisant une gastrite vraie. Ces auteurs ont pu pratiquer des gastroscopies dans 10 de ces cas, mais un seul a montré une modification de la muqueuse gastrique.

Il est exceptionnel que les accidents gastriques soient sérieux et encore plus mortels.

Cependant, Richet et Ducrot, de Paris, rapportent un cas d'hématémèse foudroyante par ulcération gastrique au cours d'un traitement par l'auréomycine chez un malade indemne

de tout passé digestif et n'étant soumis à aucune autre thérapeutique; encore faut-il être très prudent et ne pas admettre ce fait comme relevant certainement de la médication antibiotique, bien que Kleitz, Brown, Lewis, et plus récemment Klotz, insistent également sur le caractère hémorragique de ces accidents.

En suivant le transit digestif, nous allons passer aux manifestations intestinales. Décrivant les troubles ano-rectaux et les stéatorrhées par antibiotiques, nous mettrons à part les entéro-colites qui font le sujet principal de cet ouvrage.

Les manifestations anales.

L'extrémité terminale de l'intestin peut également être atteinte. Différents auteurs ont décrit le syndrome ano-rectal secondaire aux antibiotiques et, parmi eux : Manheim, Kallet, Dalwin et Wilcok, Rutenberg, Schweinberg et Fine avaient, antérieurement à ces auteurs, décrit de nombreux cas de proctite et de colite; Behrman, de son côté, avait insisté sur la fréquence du prurit anal et du prurit vulvaire avec l'auréomycine.

Manheim étudie 100 cas de complications ano-rectales de la médication antibiotique; les manifestations observées sont variables : prurit anal et périanal, douleurs et sensation de brûlure, parfois hémorragie pendant la défécation, proctite ulcéreuse, ulcérations, fissures anales, abcès, eczéma interfessier; localement, érythème périanal avec excoriations de la peau et fissures multiples de la marge de l'anus.

Ce syndrome ano-rectal se voit avec l'auréomycine, la chloromycétine et surtout la terramycine.

Sidi et Plas-Arditti publient 8 observations de prurit anal, dont 6 consécutifs à l'absorption d'auréomycine et 2 à la terramycine.

Ce sont des prurits localisés à la région anale et périanale avec sensation de brûlure. Ces prurits sont causés par le réveil de mycoses latentes et par des carences vitaminiques B

associées à une modification du pH des selles. Ces complications peuvent être prévenues par l'administration du complexe B et de ferments lactiques associés ou non à la vitamine B 12 et à l'acide folique.

Ce syndrome ano-rectal peut se développer à tout âge. Il ne dépend pas de la quantité d'antibiotique. Il est plus fréquent chez l'homme, et, fait un peu particulier, il est plus tardif que les autres incidents, car il n'apparaît que dix à douze jours après l'installation de la thérapeutique. Il est tenace, difficile à guérir, et persiste plus longtemps, parfois, dans certains cas, exceptionnels il est vrai, plusieurs mois après l'arrêt de la médication.

Les stéatorrhées par antibiotiques.

Howatt avait déjà signalé des cas de diarrhée graisseuse, après traitement prolongé par sulfamides. Woods, Ruben, Merliss et Hofmann rapportent des observations analogues après administration d'antibiotiques, et, plus particulièrement, d'auréomycine, de chloromycétine et de terramycine. La pathogénie de ces accidents est discutée, et cette élimination excessive de graisses dans les selles, due à une perturbation de la fonction de l'absorption au niveau de la muqueuse du grêle, reconnaît des causes variées. Selon les auteurs, on a soit un développement exagéré de *Monilia* dans les selles avec inhibition par l'antibiotique de la flore bactérienne intestinale, soit encore une carence en facteurs B, responsable peut-être d'un syndrome d'insuffisance fonctionnelle du grêle.

En tout cas, cette stéatorrhée, secondaire aux traitements antibiotiques, est un accident très différent de ceux décrits au début de cet exposé. C'est un syndrome d'apparition tardive nécessitant déjà un traitement d'une certaine durée, il peut être prévenu par l'administration du complexe B, il est curable. Il n'a jamais ni la précocité, ni la brusquerie d'installation, ni la rapidité d'évolution, ni la gravité du syndrome cholériforme qui va nous occuper maintenant.

CHAPITRE II

LE SYNDROME CHOLERIFORME

Après la revue détaillée de tous les accidents digestifs, nous allons maintenant décrire le syndrome le plus important par sa gravité : le syndrome cholériforme.

Nous allons faire un tableau général, puis décrire une observation clinique typique. Nous essaierons ensuite de montrer quels sont les germes en cause et par quels mécanismes ils apparaissent. Nous terminerons par un aperçu thérapeutique de la question.

Tableau clinique.

Le tableau clinique de cette affection a toujours été à peu près identique quel que soit le cas envisagé. Il est remarquable par sa rapidité d'installation et sa gravité, à tel point que Kornell et Terplan ont donné à cette affection le nom évocateur de « fulminating gastro-enterocolitis ».

Le syndrome cholériforme est un accident relativement fréquent. Il a été observé 9 fois sur 200 malades qui avaient été traités à la terramycine par Janbon.

Son installation est précoce, il survient dans les premiers jours du traitement. Passé ce délai, le malade peut être considéré à l'abri de cet accident. Il peut faire une apparition brutale, sans troubles digestifs préalables, mais le plus souvent il succède à une phase de troubles digestifs banaux.

L'interruption de l'antibiotique à ce stade n'empêche pas pour autant le déclenchement de l'état cholériforme. Cependant, nous pensons que l'arrêt du traitement à ce stade peut atténuer la sévérité des signes. On a pu voir apparaître les premiers signes digestifs, puis le tableau complet vingt-quatre heures après l'interruption du traitement.

Dès l'installation, on a l'image d'un authentique choléra, qui se complète plus ou moins vite de manifestations neuro-toxiques fréquentes, surtout chez l'enfant.

La débâcle liquidienne est d'emblée importante. La diarrhée est continue, aqueuse (Dearing et ses collaborateurs citent un malade qui a perdu 4 l. 400 d'eau par les selles dans les vingt-quatre heures). Le nombre quotidien des selles s'élève souvent à 15-20, parfois 40 ou 50; elles peuvent même être incessantes. Elles ne sont pas fétides, mais ont une odeur aigrelette assez fade, et sont toujours acides. De coloration verdâtre, elles renferment presque toujours des grains riziformes. Parfois, quelques vomissements accompagnent la diarrhée.

Le retentissement de cette spoliation sur l'équilibre hydrique est considérable. Très vite, se réalise un syndrome de déshydratation, difficilement réductible par le traitement symptomatique usuel. Les téguments sont parcheminés, la peau conserve le pli, les globes oculaires sont hypotoniques. Les muqueuses, conjonctivale et bucco-pharyngée, en particulier, sont sèches; l'œil est terne, la voie cassée, puis éteinte. Les malades ressentent fréquemment des crampes musculaires généralisées. Un état de collapsus circulatoire s'installe vite; la diurèse baisse et confine rapidement à l'anurie. Des manifestations végétatives complètent enfin ce tableau de grande déshydratation : les malades sont agités, anxieux, hypothermiques; le faciès devient terreux; des érythèmes transitoires, scarlatiniformes ou morbiliformes peuvent apparaître.

Cet état est très proche du syndrome neuro-toxique du nourrisson. Il s'observe plus volontiers chez l'enfant, mais peut être aussi réalisé chez l'adulte.

Le *syndrome humoral* est celui des grandes déshydratations. On note une hyperazotémie extrarénale qui peut atteindre 2 g. 50 ou 3 grammes, une élévation du taux de l'hématocrite, une baisse de la réserve alcaline. Les perturbations ioniques minérales portent sur la chlorémie (baisse globale du chlore globulaire et plasmatique).

Janbon n'a pas trouvé, dans les quelques cas où il l'a recherchée, une modification de la kaliémie; mais par contre, chez un de ses malades, il a trouvé des anomalies électrocardiographes évoquant une hypokaliémie.

Les hémocultures, renouvelées pendant la durée du syndrome cholériforme, demeurent constamment stériles.

L'examen coprologique révèle de façon constante d'importants remaniements de la flore intestinale. La disparition des colibacilles, la multiplication des protéus, sont des modifications habituelles au cours de tout traitement antibiotique, nous y reviendrons. Le fait remarquable est, le plus souvent, l'apparition de staphylocoques dorés pathogènes. Dans 6 cas sur 9, des coprocultures ont révélé la présence de staphylocoques pathogènes (Janbon et ses collaborateurs).

D'autres germes ont pu être mis en évidence par d'autres auteurs, comme nous le verrons plus loin.

L'évolution d'un tel syndrome cholériforme est pratiquement imprévisible. La suspension de l'antibiotique, dès les premières heures d'alerte, peut être suivie d'une régression rapide. Parfois, l'évolution se poursuit inexorablement :

15 fois sur 55 cas, d'après une statistique américaine;

3 observations sur 9 chez Janbon, de Montpellier;

3 chez Monnet, Viala, Persillon, de Lyon;

3 chez Fairlie et Kendall.

Très vite, en trois ou quatre jours, la mort survient en état de collapsus et d'adynamie, précédée deux fois sur trois d'une hyperthermie brutale.

Pour donner un exemple pratique de ce tableau aussi évocateur que tragique, nous allons reproduire une observation clinique, très complète, due à l'obligeance de M. le Professeur Creyx.

Observation I.

Mme R... entre le 5 mars 1954 dans nos salles sur les conseils de son médecin, pour une diarrhée au long cours.

Cette malade, âgée de 34 ans, était relativement bien portante jusqu'au 15 février 1954. On relève dans ses antécédents deux accouchements normaux et une fistule anale d'origine bacillaire.

Le 15 février, elle présente brusquement un tableau de gastro-entérite aiguë d'origine indéterminée : anorexie, vomissements alimentaires et bilieux, douleurs abdominales diffuses, selles fréquentes (une dizaine environ *pro die*), diarrhéiques, jaunâtres.

Le troisième jour, les vomissements cessent, mais la diarrhée devient sanglante.

Le cinquième jour, devant la persistance des symptômes précédents, accompagnés d'asthénie, d'insomnie, d'une température à 38°7 (prise pour la première fois), la malade appelle son médecin, qui prescrit un *traitement aux sulfamides, puis à la pénicilline*. Diarrhée, hyperthermie ne sont pas modifiées. Mme R... se sent de plus en plus fatiguée. Un traitement à l'*auréomycine* « *per os* » est alors institué. Devant la reprise de l'intolérance gastrique, on doit recourir aux injections intraveineuses du produit (*2 à 3 ampoules de 100 mg. par jour en solution de 10 cm³*).

Vers le dixième jour, apparaissent des maculo-papules rouges, de la taille d'une pièce de 50 centimes, à contours irréguliers, non prurigineuses. Ces éléments se montrent d'abord au niveau des membres inférieurs, atteignent successivement le tronc, les membres supérieurs, la face. On applique une pommade à l'auréomycine; les lésions cutanées s'accompagnent de lésions muqueuses sous forme d'ulcérations douloureuses de la joue, des gencives, de la langue.

On passe outre au conseil de l'un de nous de suspendre d'urgence la prise d'antibiotiques. Le syndrome diarrhéique s'aggrave, la température persiste, les lésions cutanéo-muqueuses s'étendent et c'est dans ces conditions que Mme R... entre salle 6, le 5 mars 1954.

On est frappé d'emblée par l'état cachectique de cette malade, qui accuse un amaigrissement énorme. Le faciès est parsemé de macules rougeâtres tranchant sur un fond de pâleur. Le pouls est régulier, mais rapide (à 100) et misérable. La température est à 38°2, la diurèse se réduit à 300 cm³ par vingt-quatre heures (d'urines claires).

L'état de déshydratation s'accuse : la peau sèche garde le pli au pincement, les globes oculaires sont hypotoniques, profondément enfoncés dans les orbites, les traits du visage sont tirés. La tension artérielle est de 8/4, indice 1/2 (au Pachon).

Les lésions cutanéo-muqueuses s'accentuent : la peau est le siège de macules érythémato-squameuses disséminées sur tout le corps, Les lèvres sont sèches, fuligineuses. La cavité buccale est le siège de nombreuses ulcérations ovalaires à fond irrégulier, craquelé, à bords épais et déchiquetés. Ces altérations occupent les muqueuses jugale et gingivale; la langue saburrale, en arrière, se montre carminée et rôtie dans son tiers antérieur.

Des sensations de brûlures buccales et œsophagiennes entraînant une dysphagie intense mettent obstacle à l'alimentation malgré le retour de l'appétit. La diarrhée persiste, aqueuse, jaunâtre, abondante et fréquente (30 selles par jour). L'abdomen est rétracté en bateau, indolore à la palpation. Le foie semble de volume normal, la rate n'est pas perceptible. Le toucher rectal est extrêmement douloureux.

L'examen des autres appareils ne révèle rien de particulier.

Des examens complémentaires sont aussitôt demandés :

Urines : Albumine, 0,25; présence de matières réductrices; acétone + + ; cellules épithéliales, assez nombreux leucocytes.

Sang : Numération-formule : hématies, 3.780.000; leucocytes, 12.000; poly neutro, 63 %; poly éosino, 0 %; poly baso, 0 %; monocytes, 14 %; lymphocytes, 23 %.

Urée : 0,25.

Séro-diagnostic de Widal : Négatif; séro-diagnostic de Wright négatif.

Vitesse de sédimentation : 74 mm. pour la première heure.

Protides totaux : 48 gr.

Rapport S/G : 0,23.

L'électrophorèse révèle « une forte inversion du rapport S/G par augmentation de toutes les fractions globuliniques, et particulièrement des α 1, α 2 et γ-globulines ».

Frottis de gorge : Quelques cellules épithéliales. Flore peu abondante banale, pas de filaments mycéliens.

Une culture sur gélose donne des colibacilles.

Selles : Présence de cellules épithéliales et de polynucléaires. Pas de germes, pas de filaments mycéliens.

Une coproculture, pratiquée au laboratoire de la Sécurité sociale, révèle la présence d'*Escherichia coli*.

Les colibacilles retrouvés tant dans les selles que dans la gorge de la malade se révèlent *résistants à tous les antibiotiques*.

Le traitement est institué d'emblée, et comprend *pro die* : sérum salé et glucosé sous la peau, 1 litre; plasma intraveineux, 500 cm³; extrait hépatique 50, complexe vitaminique B, vitamines PP. C. et K., acétate de désoxycorticostérone : 2 ampoules de chaque en injections intramusculaires; ferments lactiques, protéolysats : 4 ampoules de chaque *per os*. Une réalimentation est entreprise prudemment.

Jusqu'au 15 mars, l'état de la malade semble s'améliorer : les selles sont moins fréquentes, la tolérance gastrique est bonne, mais la température, les lésions cutanéo-muqueuses, persistent, de même que l'état de collapsus et de déshydratation.

Le 16 mars se produit une importante hémorragie intestinale (500 cm³ environ), suivie d'émissions de selles glaireuses, purulentes et sanguinolentes. On pallie à cet accident par quelques petites transfusions de sang frais.

A partir de ce moment, la malade est en hypothermie et en proie au collapsus. L'alimentation devient impossible. On tente en vain d'installer un tube de Miller-Abott pour alimenter la malade.

Le 20 mars apparaît une parotidite droite. L'état général est de plus en plus précaire, et Mme R... part mourante le 26 mars.

ETUDE BACTERIOLOGIQUE DU SYNDROME

Les modifications de la flore fécale jouent ici un rôle de premier plan. Cependant, des difficultés nombreuses s'offrent à qui veut étudier la bactériologie colique. L'étude de la flore intestinale est une des plus difficiles qui soit : les techniques utilisées sont variées et la composition qualitative et quantitative de cette flore est variable, non seulement d'un individu à l'autre, mais aussi chez le même individu, en fonction de nombreux facteurs : acidité gastrique, vitesse du transit, température extérieure. Il est évident que les antibiotiques vont bouleverser cette flore. Ce sont sur les modifications de celle-ci, après antibiotiques, que Janson et Brisou, en France, se sont penchés. L'action des antibiotiques sur une espèce microbienne donnée, loin de pouvoir être établie une fois pour toutes, apparaît, au contraire, en continuel changement. Ainsi, Gandrieu et Monnier, Levrat et Thabaut, ont, pour évaluer l'état actuel de la sensibilité du staphylocoque aux cinq grands antibiotiques : pénicilline, streptomycine-chloramphénicol-auréomycine et terramycine, utilisé 75 souches isolées à l'Hôpital de Purpan entre le 1er octobre 1951 et le 1er juin 1952.

Résultats :

Nombre de souches examinées, 75.

Nombre de souches résistantes :

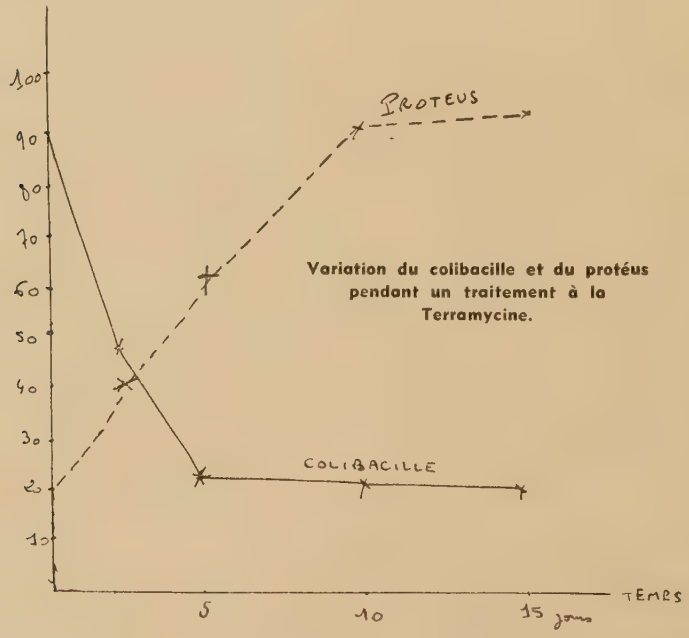
— à la pénicilline	51
— à la streptomycine	43
— à l'auréomycine	13
— à la terramycine	12
— au chloramphénicol	6

Nombre de souches résistantes à la fois :

— à la pénicilline et à la streptomycine	37
— à l'auréomycine et à la terramycine	11
— aux cinq antibiotiques	5

Cependant, il est remarquable de voir que les modifications de la flore fécale, après usage des divers antibiotiques, suivent un processus presque toujours identique. Ces modifications seront expliquées dans le chapitre Pathogénie de l'ouvrage. Nous allons maintenant essayer de montrer les différentes phases par lesquelles passe la flore fécale dès la prise d'antibiotiques.

Dès les premières heures, aucune modification qualitative n'est constatée; il existe seulement une diminution de densité globale de la population bactérienne.



Variation du colibacille et du protéus pendant un traitement à la Terramycine.

Dans les trois premiers jours on assiste constamment à un véritable renversement de la flore, en même temps que diminuent les bactéries des types colibacilles et coliformes. clostidries et staphylocoques blancs. Le protéus apparaît en très grand nombre. Dans certains cas, le colibacille disparaît complètement et le protéus peut pulluler seul. Au même moment, on peut déceler la présence de staphylocoques dorés pathogènes. En outre, à cette période, on observe une augmentation relative des cocci, du type streptocoque ou entérocoque.

Après le quatrième jour, les phénomènes précédents se complètent : la pullulation du protéus s'accentue, en même temps que la chute des coliformes. Néanmoins, à cette période, il n'apparaît plus qu'exceptionnellement des staphylocoques pathogènes. Dès la cessation de l'administration de l'antibiotique, la flore tend à redevenir normale.

Janbon a particulièrement étudié l'action de la terramycine sur les différents germes intestinaux. Voici les résultats qu'il a obtenus avec la terramycine.

Evolution de la flore fécale :

	Coli et coliformes	Protéus	Staphylo non path.	Staphylo path.	Strepto et entéro
AVANT	91	18	63	1	24
2e - 4e jour	45	40	44	12	38
5e - 10e jour	18	61	63	13	27
11e - 16e jour	17	87	39	13	39

Analyse des modifications portant sur chaque groupe de germes.

a) *Colibacilles et coliformes.*

De manière générale, les germes de ce type, qu'ils s'appellent *Eschericia coli*, paracolibacille ou *Aerobacter aerogenes*, disparaissent peu après le début du traitement. Mais le colibacille quelquefois disparaît plus tardivement (sixième et huitième jour de la cure); dans d'autres cas, des coliformes qui avaient disparu dans les premiers jours du traitement ont réapparu entre le huitième et le vingtième jour.

b) *Protéus.*

Avant l'antibiotique, le protéus (vulgaris et mirabilis) préexiste chez 18 % des sujets. En cours de traitement, il apparaît plus ou moins rapidement dans les selles d'autres malades; il existe finalement dans 87 % de cas.

En règle générale, l'apparition du protéus correspond à la disparition des coliformes. C'est ainsi que, si le colibacille a une sensibilité à la terramycine de l'ordre de 0.30 gamma, celle du protéus *in vitro* est de l'ordre de 250 gammas.

c) *Staphylocoques pathogènes.*

Ces germes répondent aux trois caractères suivants : pigmentation dorée; attaque de la mannite sur milieu de Chapman; présence d'une coagulase pour le plasma humain.

Certains staphylocoques pathogènes ont été décelés avant le traitement dans le pharynx. Ils ont ensuite apparu dans les selles de certains malades.

C'est ainsi que sur 200 malades, traités à la terramycine, on a trouvé des staphylocoques pathogènes dans les selles de 14 d'entre eux. Six sujets firent alors un syndrome cholériforme mortel dans trois cas. Chez tous, on fit la preuve de la présence d'une entérotoxine par Kitten-test positif (le Kitten-test de Dolman = culture en bouillon semi-solide en atmosphère de 20 % de CO^2 quatre jours à 37°, injection de 2 cm^3 de filtrat dans le péritoine d'un jeune chat de 1 mois.

Le test est considéré comme positif lorsque les vomissements et la diarrhée apparaissent chez l'animal dans un délai de trente minutes à trois heures environ après l'injection). Dans 8 cas sur 10, ce test a été positif.

La résistance à la terramycine des staphylocoques dorés est supérieure à 1.000 gammas.

Essai d'interprétation des troubles digestifs.

La désodorisation des selles, la diarrhée simple transitoire et le syndrome cholériforme grave représentent la gamme des perturbations provoquées par la prise d'antibiotiques.

On peut essayer d'en rapprocher certains faits d'observation clinique et dire que la désodorisation des selles est due à l'absence de colibacilles, la diarrhée simple à l'envahissement des protéus et l'état cholérique aux staphylocoques.

En fait, cette façon de voir assez simpliste ne correspond qu'apparemment et grossièrement à la réalité. Une vue synthétique plus approfondie oblige à reconnaître deux grands ordres de faits de fréquence, de gravité et de mécanisme différents. Les uns, constants et bénins, représentés par la désodorisation des selles avec ou sans diarrhée, sont liés au déséquilibre coliprotéus; l'autre, heureusement rare, parce que grave, est le syndrome cholériforme dû à la survenue inopinée de staphylocoques pathogènes ou, mais plus rarement, d'autres bactéries résistantes à l'antibiotique donné (cf. obs.).

1° Constant déséquilibre coli-protéus et troubles digestifs.

La disparition des coliformes, obtenue dès le début du traitement, entraîne la désodorisation des selles. On s'est demandé si la lyse brutale de cette espèce bactérienne était capable de provoquer un syndrome cholérique grave. En fait, et Boivin l'a démontré, si le colibacille possède une entérotoxine capable de donner une entérite au lapin, la disparition des colibacilles a été le plus souvent observée sans phénomènes toxiques. Par une sorte de loi de l'équilibre et de l'antagonisme microbien, la disparition des colibacilles sensibles à l'antibiotique entraîne la pullulation de protéus particulièrement résistants.

La prolifération du protéus est toujours accompagnée de diarrhée Mais un phénomène en apparence paradoxal doit être souligné ici : le protéus, habituellement bactérie protéolytique putréfiante; pullule ici dans des selles acides et inodores de fermentation. En fait, ce bacille a une potentialité enzymatique mixte, et ici, son action fermentative domine,

De toute façon, l'absence de putréfaction ne permet pas de retenir ici, pour expliquer les épisodes diarrhéiques observés, une intoxication par les amines toxiques de putréfaction invoquées par Nevot avec raison, semble-t-il, dans les intoxications alimentaires à protéus.

Il faut donc envisager l'action directe du protéus. Depuis Metchnikoff, de nombreux auteurs ont invoqué le rôle du protéus dans les diarrhées du nourrisson et reproduit un syndrome de choléra infantile chez le chimpanzé et le lapin à la mammelle. Il a été souvent retrouvé dans les diarrhées infantiles ou même au cours d'épidémies d'adultes. Cependant, les expériences précédentes n'ont pas toujours pu être reproduites, et Dolman n'a obtenu aucun résultat en faisant ingérer à des volontaires des filtrats de culture. Devant ces faits contradictoires, il est difficile de conclure, mais il semble que certaines souches soient toxigènes au moins dans certaines conditions. Les auteurs déjà cités qui ont décrit des épidémies de diarrhée insistent sur le fait que le protéus pullule seul dans les cas rapportés.

En éliminant les autres germes, l'antibiotique réalise artificiellement la même condition. Quel que soit son rôle exact, le syndrome diarrhéique s'estompe spontanément malgré la persistance du traitement et son corollaire, la pullulation du protéus : il s'agit là d'un *modus vivendi*, qui souligne l'adaptation de l'organisme et explique la bénignité du déséquilibre coli-protéus.

2° Apparition de staphylocoques et syndrome cholériforme.

Il est bien entendu que si le staphylocoque doré pathogène est le plus souvent responsable de l'apparition du syndrome, d'autres germes résistants à l'antibiotique utilisé peuvent également déclencher le mécanisme cholériforme.

Dans l'observation que nous publions grâce à l'obligeance du Professeur Creyx, seul un colibacille résistant à tous les antibiotiques a pu être décelé.

Et cette évolution sera tellement rapide, bien que succédant à une diarrhée bénigne, qu'il sera important d'arrêter d'urgence le traitement sous peine d'une évolution parfois fatale.

On découvre alors dans les selles la présence de staphylocoques dorés pathogènes, et ces mêmes germes pouvaient également se retrouver parfois avant l'apparition des premiers signes dans la gorge ou les selles du sujet.

On insiste sur la contamination hospitalière par porteurs de germes ou par l'air ambiant.

Kourilsky, Mercier et Pillet soulignent l'importance de ce gîte, à propos de l'origine de diverses staphylococcies. Les staphylocoques trouvés dans les selles et le rhinopharynx sont fortement résistants à la terramycine et aux autres antibiotiques en général, sauf à l'érythromycine.

Le mode d'action du staphylocoque doré a été expliqué, d'une part, par la présence d'une entérotoxine (Dolman, Tolentino et Bellieni), et par les recherches à propos d'intoxications par aliments souillés (Gernez-Rieux et Boyer). La présence de l'entérotoxine a été démontrée par Kitten-test positif dans tous les cas de syndrome cholériforme. Par contre, on a également trouvé l'existence de l'entérotoxine chez des sujets qui ne présentèrent pas d'état cholériforme : la réceptivité à l'entérotoxine vient seule immédiatement à l'esprit pour expliquer cette discordance, mais reste au-dessus de nos investigations. Toutes ces considérations dépendent évidemment de la valeur accordée au Kitten-test, accepté par les uns (Mercier) et discuté par d'autres (Négot). Pour notre part, nous devons lui reconnaître une certaine valeur, puisqu'il n'a jamais fait défaut dans les syndromes cholériformes, où il a été recherché.

Cette entérotoxine n'est pas déclenchée par une lyse bactérienne, car le staphylocoque est résistant à tous les antibiotiques. Mercier a établi qu'il ne s'agit pas non plus d'une endotoxine vraie, puisqu'elle est thermo-stable et non antigénique. A son avis, elle se rapprocherait du poison convulsivant que Prévot et Brigot ont isolé de la toxine botulinique D.

Pathogénie.

Ces modifications de la flore fécale et ce bouleversement bactérien, qui déclenchera l'apparition du syndrome cholériforme, ont un mécanisme qui a très bien été expliqué par Brisou. Cet auteur a parfaitement décrit la sélection en chaîne qui règle le processus.

La flore microbienne que nous hébergeons au niveau des cavités naturelles sécrète un certain nombre de facteurs de croissance : les complexes B. Ces derniers constituent un groupe de facteurs de croissance hydro-solubles qui possèdent des propriétés primordiales : présidant l'accomplissement de réactions biologiques vitales, où ils jouent le rôle de clé. Indispensables à la vie des êtres supérieurs et des microbes, ils entrent dans la constitution d'un grand nombre d'enzymes.

Depuis Funck, en 1912, qui découvrit la vitamine B 1, on a isolé un grand nombre de facteurs hydrosolubles et des preuves d'élaboration intestinale sont formelles.

Les agents élaborateurs sont : Coliformes, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Alcaligenes fecalis*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus vulgatus*, quelques *Clostridium*. Les quantités élaborées sont de 2.100 à 7.000 molécules par cellule avec une vitesse de synthèse de plus de 50 molécules par seconde et par cellule. Le rôle de l'alimentation pour la synthèse des vitamines est important.

Les germes intestinaux constituent une flore banale peu difficile à vivre; par contre, il peut y avoir des troubles dus aux antibiotiques qui sont cause de carences vitaminiques.

De nombreux germes à faible pouvoir de synthèse ont, au contraire, besoin des autres germes pour prospérer, car des métabolites essentiels leur sont indispensables.

Par contre, des germes à grand pouvoir de synthèse, et qui surtout ont peu besoin de facteurs de croissance, peuvent prospérer dans des milieux soumis aux antibiotiques (coli-

formes, *Proteus*, *Pseudomonas*). Les *Pseudomonas*, insensibles aux antibiotiques et ne nécessitant aucun facteur de croissance, peuvent alors prospérer devant la disparition d'autres germes.

Certains milieux sont très prospères et favorables à l'élaboration de vitamines B 1 : lactose, saccharose, fibrine, saindoux, caséine. C'est pour cette raison que le Yaourt — produit de caséification du lait grâce à un ferment — sera une base de notre traitement.

Pour Brisou, cette sélection en chaîne va se résumer de la façon suivante On peut diviser les germes intestinaux ainsi :

a) sensibles aux antibiotiques;

b) insensibles aux antibiotiques;

c) producteurs de facteurs B;

d) non-producteurs et sensibles aux carences.

L'antibiotique provoque la disparition :

a) des espèces sensibles et à faible pouvoir de synthèse, d'où première sélection;

b) des espèces sensibles à pouvoir de synthèse élevé : deuxième sélection.

Cette éradication fait tomber le taux de facteurs B dans le milieu intestinal et entraîne la disparition des germes insensibles à l'antibiotique, mais sensibles aux carences B, d'où nouvelle sélection. Il restera, au bout d'un certain temps :

a) les espèces insensibles à l'antibiotique (résistantes d'emblée ou devenues résistantes);

b) les espèces insensibles aux carences vitaminiques, élaborant les métabolites dont elles ont besoin.

Si la diversité de la flore microbienne intestinale va se trouver très diminuée, par contre, nous allons voir les germes qui ont subsisté, pulluler d'une manière intensive. C'est à ce moment que les germes pathogènes et résistants pourront

terrasser l'organisme affaibli. Ces germes pathogènes résistants ont été souvent identifiés comme des staphylocoques dorés pathogènes (Fairlie et Kendall, Janbon et collaborateurs). Par contre, le colibacille seulement a été trouvé dans les selles d'une malade, atteinte d'un syndrome cholériforme, traitée dans le Service de M. le Professeur Creyx.

Thérapeutique du syndrome.

Le traitement, purement symptomatique au début, a été bouleversé par la mise en jeu de l'érythromycine.

A. — *Précautions prophylactiques.*

Entre deux antibiotiques reconnus actifs vis-à-vis d'une bactérie pathogène, il y a intérêt à choisir celui qui possède le spectre d'activité le plus restreint, donc le plus spécifique de l'espèce à détruire. On a ainsi davantage de chance de respecter le reste de la flore. De même, on n'abusera pas des antibiotiques, on les utilisera à bon escient et on ne les prolongera pas sans besoin. Dans les cas où l'antibiotique est nécessaire, il est indispensable d'y adjoindre une alimentation riche en facteurs de croissance et en produits directement assimilables, puisqu'on sait le malade privé d'une flore microbienne bienfaisante, qui, normalement, lui est indispensable.

Systématiquement, on administrera simultanément les vitamines B, de la levure de bière et, dans les traitements prolongés, vitamines K et PP. On y associera un régime à tendance lacto-végétarienne (Yaourt, Kéfir), pas d'aliments carnés.

Peut-on prévenir les entéro-colites aiguës staphylococciques graves ?

D'après Janbon, il serait utile, avant d'entreprendre un traitement, de rechercher la présence de staphylocoques pathogènes et résistants dans la gorge et les selles du malade. En pratique, l'urgence des traitements et les conditions de

son application ne permettent pas cette recherche systématique, dont l'intérêt n'est d'ailleurs pas certain (Monet). Il faut bien reconnaître qu'il est impossible de prévoir et prévenir ces redoutables incidents, qui apparaissent précocement et avec des doses normales d'antibiotiques. L'arrêt immédiat du traitement s'impose dès qu'apparaissent chez les malades traités les premiers signes intestinaux d'alarme. L'administration simultanée de vitamines B ne semble pas capable de prévenir l'entérite aiguë staphylococcique.

B. — *Traitement curatif.*

C'est un traitement d'extrême urgence dont la mise en jeu doit être immédiate. Il comporte actuellement, outre l'arrêt immédiat de l'antibiotique, la réhydratation massive du malade : sérums minéraux et sucrés, stimulants diffusibles, extraits surrénaux, novocaïne, sont heureusement associés.

On emploiera ensuite l'érythromycine à la dose de 300 à 400 mg. *per os* (quatre fois par jour) chez l'adulte, et cela jusqu'à la disparition des signes cliniques et bactériologiques. Dearing et ses collaborateurs rapportent une série d'observations, qui montrent l'activité de l'érythromycine. Chez 13 malades ayant reçu un traitement de terramycine avant une intervention sur le tube digestif, l'examen du contenu intestinal, prélevé au cours de l'intervention donne une culture pure de staphylocoques dorés. Dans 9 cas, la terramycine est arrêtée et remplacée par l'érythromycine : aucun signe anormal n'apparaît; dans 4 cas, on se borne à arrêter la terramycine, des signes gastro-intestinaux et généraux apparaissent et cèdent ensuite sous l'action de l'érythromycine. Mais la résistance à l'érythromycine est facile à obtenir *in vitro* avec les staphylocoques dorés. D'autre part, on a constaté, depuis l'utilisation de l'érythromycine, une diminution progressive de la sensibilité à l'antibiotique des staphylocoques dorés isolés chez les porteurs sains (personnel hospitalier) : après deux mois d'utilisation, 10 %; après dix mois, 70 % sont résistants à 100 gammas d'érythomycine

per os. Parallèlement, la fréquence des surinfections par des staphylocoques résistants à l'érythromycine a augmenté chez les malades de l'hôpital où cette étude a été faite (Lepper).

D'autres, et en particulier Poth, proposent la néomycine, qui ne serait pas absorbée par l'intestin, ce qui permet, à condition de s'en tenir à la voie buccale, d'ignorer son importante toxicité pour le rein.

Certains enfin (Klotz) ont essayé l'A.C.T.H. au cours des syndromes cholériformes aigus et désespérés. Il semble qu'ils aient obtenu une amélioration.

CONCLUSIONS

Nous avons commencé par décrire les divers accidents dus aux antibiotiques. Le syndrome cholériforme est l'accident digestif le plus important par sa gravité et sa rapidité d'évolution. Il n'est pas une rareté. Il paraît relativement fréquent depuis l'emploi de la terramycine et de l'auréomycine.

L'antibiotique le plus souvent en cause est la terramycine. Janbon, Bertrand, Salvaing et Labauge ont observé 9 cas sur un lot de 200 malades traités avec cette drogue, dont 3 cas mortels.

Mais d'autres cas nombreux sont signalés avec le chloramphénicol ou l'auréomycine (Pierquin, Arnould, Cuny), avec la streptomycine et la pénicilline (3 obs. de Fairlie et Kendall).

Ces troubles sont dus à la présence d'un germe résistant aux antibiotiques qui va facilement se développer grâce à la disparition de la flore habituelle. Ce germe résistant, souvent identifié comme un staphylocoque pathogène, est dans notre observation l'objet du premier cas publié de colibacillose.

On se trouve en présence d'une atteinte grave, souvent mortelle, qui affecte principalement certains organismes à système vago-sympathique perturbé (Janbon).

Des règles de prudence liées à l'âge et au terrain doivent être formulées. Les nourrissons et les sujets très jeunes d'une part, les éthyliques et les tarés d'autre part, sont des sujets

enclins au syndrome cholériforme. D'autre part, des auteurs américains ont rapporté un grand nombre de cas concernant des opérés. Pour éviter l'intoxication antibiotique, il conviendra d'identifier le germe causal. On traitera l'affection initiale par l'antibiotique le plus approprié, celui dont le spectre bactérien apparaîtra le plus réduit et qui agira sur le germe en cause. Il faudra, de plus, arrêter tout traitement à la première alerte et observer toutes les précautions de prophylaxie opportunes.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

Pour le doyen, l'Assesseur :

M. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président du Jury :

M. CREYX

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Bordeaux, le 8 Décembre 1954.

Le Recteur de l'Académie,

E. DELAGE.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Andrieu, Monnier, Livrat, Chabaut, *Toulouse médical*, 54e année, n° 5, mai 1953, p. 339.

Aubertin, E., Dulong de Rosnay, Ch., Labadie, P., Surdité et blocage rachidien. Complication du traitement de la méningite tuberculeuse par la Streptomycine, *Journ. de méd. de Bordeaux*, juin 1953, n° 6, p. 785-793.

Aubertin, E. Dulong de Rosnay, Ch., Labadie, P., Martin-Dupont, Cl., Nos conceptions sur le traitement de la méningite tuberculeuse, *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 6, juin 1953, 751-764.

Bercovitz, Z. T., Le chloramphénicol dans la colite ulcéreuse chronique, *Antibiotic Symposium Washington*, 28, 29, 30 oct. 1953.

Bertrand, J., Traitement par la chloromycétine des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes non compliquées. *Concours médical*, mars 1953, **75**, n° 10, 837-844.

Bertrand, L., Auréomycine. *Fiche de prat. méd.*, janv. 1950.

Bertrand, L., et Salvaing, J., Auréomycine. *Fiches de prat. méd.*, avril 1952.

— Chloramphénicol. *Fiches de prat. méd.*, juill. 1952.

Bickel (Genève), Les nouveaux antibiotiques. *L'Hôpital*, janv. 1950, p. 10.

Bopp, K. P., Traitement des suppurations broncho-pulmonaires par des aérosols antibiotiques. *Presse médicale*, 9 janv. 1951, **62**, n° 2, 31.

Brisou, J., Antibiotiques et synthèse des complexes B. Les sélections en chaîne, *Presse méd. franç.*, 23 mai 1953, **61**, n° 36, 748-749.

Brown Jr, C., Propp, S., Maynard, C., Guest Beebe, R. T., Early, L., Fertal fungus infections complicating antibiotic thérapy. *Journ. Amer. Méd. Assur.*, **152**, 3, 206-207, 16 mai 1953.

Brun, J., Viallier, J., et Dumont, La Dyshydrostreptomycine et sa remarquable tolérance, *Lyon médical*, n° 13, 30 mars 1952.

Calvet, P., Marques, P., Birogue, C. L., Coll, J., A propos d'un cas de labyrinthite précoce par la D.H.S. *J. F. Orl.*, 1953, II, n° 4, 346-349.

Carrère, L., Roux, J., et Maury, F., Flore microbienne intestinale des cobayes traités par divers antibiotiques, *Revue Immun. Fr.*, 1952, **16**, n° 6, 406-411.

Casalis, F., Stomatites et glossites réactionnelles. Etude de tests sur la muqueuse buccale. *Sem. des hôp., Paris*, 2 nov. 1952, **28**, n° 81. 3284-3285.

Chini, V., Besoins vitaminiques et antibiotiques. III[e] Journée de la Science, Milan, 12-16 avr. 1953, in *Acta Vitamin Ital.*, avril-juin 1953, **34**, n[os] 2-3, 70.

Creyx, M., Leng-Lévy, G., Laborie, A propos des accidents provoqués par les antibiotiques. *Journ. de méd. de Bordeaux*, juill. 1954, p. 680-684.

— Les accidents provoqués par les antibiotiques végétaux. *Journ. de méd. de Bordeaux*, août 1954, p. 790-804.

Cross, Oral réaction to penicillin. *Brit. Med. Journ.*, 29 janv. 1949, **1**, 171-173.

Dearing, W. H., et Hailmann, F. R., Micrococcie (staphylococcie) Enteritis as a complication of antibiotic therapy : its response to Erythromycin. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin. U.S.A.*, 11 mars 1953, **28**, n° 5, 121-134.

Dearing, W. H., et Needham, G. M., Effet de la Néomycine *per os* sur la flore bactérienne intestinale de l'homme. *Staff. Mee. Mayo Clinic U.S.A.*, 9 sept. 1953, **28**, n° 18, 502-507.

— Effets de l'association Néomycine-Terramycine sur la flore bactérienne intestinale de l'homme. *Staff. Meet. Mayo Clinic U.S.A.*, 9 sept. 1953, **28**, n° 18, 507-512.

Desfour, J., Pénicilline, *Fiches de prat. méd.*, janv. 1946.

Di Raimondo et coll., *Zeit. für Vitaminforsch* 1952, **24**, 302-317.

Duchesnay, G., Les accidents thérapeutiques provoqués par les antibiotiques d'origine fungique. Commentaires pathogéniques. Sanctions d'ordre pratique. *Thérapie Fr.*, 1953, **8**, n° 4, 632-662.

Duncan, G. G., Clancy, C. F., Wolganot, J. R., Beidleman, B., Neomycin, résults of clinical use in ten cases. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1951, **145**, n° 3, 75-80.

Dussert, A., Hémiplégie et Streptomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., de Paris*, 16 et 23 oct. 1953, **69**, n[os] 24-25, 819-820.

English, A. R., Pian, S. Y., Gardocki, J. F., Wright, W. A., Tetracycline. Microbiologie, pharmacologie and clinical evaluation. *Antibiotics Ann.*, 1953-1954, 70-80.

Feldman, M. D., Réactions à la péniciline. *Ars Medeci*, 1950.

Findland, M., The present status of antibiotics in bacterial infections *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1951, **27**, n° 4, 199-200.

Foley, G. E., Winter, W. D., Increased mortality following penicillin therapy in Chick Embryes infected with candida albicans, *Journ. Infect. Dis. U.S.A.*, 1949, **85**, 268.

Gardner, D. L., Auréomycin resistant staphylococcal enterocolitis report et two fatal cases. *The Lancet*, G. B., 12 déc. 1953, n° 6798, 1236-1238.

Goudeman, M., Les accidents sanguins provoqués par les antibiotiques. *Le Sang*, 1953, **24**, n° 6, 552-569.

Hackney, R. L., King, E. R., Marshall, E. E., Harden, K. A., Payne, H. N., Expérimentation clinique du sulfate de viomycine dans le traitement de la tuberculose. *Deseases of the Chest, U.S.A.*, déc. 1953, **24**, n° 6, 59-600.

Haight, T. H., Comparaisons entre pénicilline et érythromycine dans la scarlatine. *Journ. Lab. Clin. Med., U.S.A.*, janv. 1954, **43**, n° 1, 15-29.

Haight, T. M., et Findland, M., Etudes expérimentales et cliniques sur l'érythromycine. *New. Engl. Journ. Med.*, août 1952, **247**, n^os^ 227-232.

Harris, H., Aureomycin and chloramphenicol in Brucellosis. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 24 janv. 1950, **141**, n° 3, 161-165.

Hodgkinson, R., Les dyscrasies sanguines dues au chloramphénicol. *Lancet G. B.*, 6 févr. 1954, n° 6806, 285-287.

Jackson, C. G., Haight, T. H., Kass, E. H., Wowack, C. R., Gocke, T. M., Finland, M., Terramycin therapy of pneumonia : clinical and bacteriolo gic studies in 91 cases. *Ann. Intern. Med.*, déc. 1951, **35**, n° 6, 1175-1202.

Janbon, M., Bertrand, L., Roux, J., et Barjon, P., Lymphoréticulose bénigne d'inoculation buccale. *Soc. sc. méd. et biol.* de Montpellier, 13 juin 1952.

Janbon, M., Bertrand, L., Roux, J., et Salvaing, J., Superinfection staphylacoccique de l'intestin et accidents cholériformes de la terramycine. *Bull. Acad. Nat. Med.* 1952, **136**, n^os^ 3-4, 59-60.

— L'exaltation staphylococcique par la terramycine. *Montpellier médical*, mai 1952, **95**, n° 3, 312-323.

Janbon, M., Bertrand, L., Salvaing, J., et Labauge, R., Pneumopathie atypique avec B.-W. positif et conjonctivite. Essai de traitement par la terramycine. Syndrome cholériforme grave avec développement de staphylocoques dorés dans les selles. *Soc. méd. et biol. de Montpellier*, 13 juill. 1951.

Le syndrome cholériforme de la terramycine. *Montpellier médical*, mai 1952, **95**, n° 3, 300-311.

Janbon, M., Bertrand, L., Salvaing, J., Labauge, R., et Alram, D., Syndromes cholériformes au cours de traitements par la terramycine. *Soc. méd. et biol. de Montpellier*, 2 mars 1951.

Joulia, P., Broustet, P., et coll., Du traitement de la syphilis aortique par la pénicilline, *Bull. Soc. franç. de derm. et syph.*, juill.-oct. 1952, n° 4, 322-327.

Keefer, C. H., Alterations in normal bacterial flora of man and secondary infections during antibiotic therapy. *Amer. Journ. Med.*, déc. 1951, **11**, n° 6, 665-666.

Kile, R. L., Rockwell, E. M., Schwarz, J. Use of neomycin in Dermatology. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, févr. 1952, **148**, n° 5, 339-343.

Kligman, A. M., *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 12 juill. 1952, **149**, n° 11, 979-983.

Lagrue, G., Données récentes sur les antibiotiques. *France médicale*, janv. 1953, n° 1, p. 25.

Laham, S., La Terramycine. *France médicale*, juill. 1951, n° 7, p. 23-32.

Lapeyre, N. C., Caraballon, A. P., et Candon, J., Syndrome cholériforme au cours d'un traitement par l'auréomycine. *Soc. chir. Montpellier*, 27 avril 1951.

Lavergne, E. de et Berdin, J. C. De l'apparition du proteus dans les selles des sujets traités par les antibiotiques et d'agglutinines antiproteus dans leur sérum. *Rev. méd. Nancy*, 1er-16 juill. 1953, **74**, 585-589.

Lederer, H., Mac Laren, Todd, Trush in infancy.

Lelong, M., Alison, F., Letan Vinh, Daovanty, Desmonts, G., Cabanes, J., Le muguet généralisé (septicémie à *C. albicans*). *Ann. Med.*, 1953, **54**, n° 1, 521.

Lepper, M. H., Dowling, H. F., Jackson, S., Moulton, B., et Kofmann, S., Epidemiology of erythromycin-resistant staphylococci in a hopital population. Effect of therapeutic activity of erythromycin. *Antionbiotic Symposium Washington*, 25, oct. 1953.

Lian, C., La pénicilline dans le traitement des aortites syphilitiques. *Revue du praticien*, déc. 1952, **2**, n° 33, 2189-2192.

Livingood, C. J., Head, E. J., Johnson, E. A., Nilasena, S., L'érythromycine dans le traitement local des infections cutanées bactériennes *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 5 déc. 1953, **153**, n° 14, 1266-1270.

Mac Hechnie, J. K., Dangers de la chimiothérapie au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire. Une observation d'hypersensibilité acquise à la streptomycine et au P.A.S. *British Journ. Tub. Dist. Chest.*, juill. 1953, **47**, n° 3, 150-155.

Manheim, S. D., Anorectal complications of aureomycin, terramycin and chloramycelin in therapy. *N.H. State of Med.*, 1er déc. 1953, 2759-2760.

Mathieu de Fossey, B., Un nouvel antibiotique : l'érythromycine. *Presse médicale*, 13 mai 1953, **61**, n° 33, 687-688.

Michon, P., de Lavergne, E., Picard, J. M., Schmiedt, J., Burdin, J. C., A propos d'une éventuelle en vitamines K sous l'influence des antibiotiques à sélection intestinale. *Sem. des hôp. de Paris*, 2 mai 1954, **30**, n° 29, 1800-1802.

Miller, J. H., Mac Donald, R. K., Shock, N. W., Effet of bacitracin in renal function. *Journ. Clin. Investigations*, 1950, **29**, 389-395.

Miller, F. L., Sands, J. H., and coll., La terramycine continue associée à la streptomycine discontinue dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Amer. Rev. Tuberc.*, janv. 1954, **69**, n° 1, 58-64.

Minieri, P. P., Firman, M. C., Mistretta, A. G., Arbey, A., Bricker, C. E., Ricgler, N. E., Sokol, H., A new broad spectum antibiotic product of the tetracyclin group. *Antibiotics Annals*, 1953-1954, 81-87.

Monnet, P., Vialla, J. J., Persillon, Troisième observation lyonnaise d'entérocolite cholériforme mortelle au cours d'un traitement antibiotique. *Lyon médical*, 18 avr. 1954, n° 16, 339-344.

Muller, R., et Vogt, H., Des effets secondaires de l'auréomycine, chloromycétine et terramycine.

Oblath, R. W., Donath, D. N., Johnstone, H. G., Kerr, W. J., Pulmonary moniliasis. *Ann. Inter. Med., U.S.A.*, 1951, **35**, 97.

Ormerod, F. C., Friedman, L., A case of moniliasis. *Brit. Med. Journ.* 1951, 1439.

Paine, T. F., Expérience *in vitro* avec des monelias et *Escherichia coli* expliquant l'apparition de monioliase chez les malades recevant des antibiotiques. *Antib. et Chem., U.S.A.*, déc. 1952, **2**, n° 12, 653-658.

Pappenfort, R. B., Schnall, E. S., Moniliasis in patients treated with auréomycin. *Journ. Amer. Med. Assoc., Arch. Intern. Med.*, déc. 1951, **88**, 729-735.

Pardo-Castello, V., Le traitement de la syphilis récente avec la pénicilline et le salicylate de bismuth. *Amer. Journ. Syph. Gonorr. Vener. Dis.*, juill. 1952, **36**, 342.

Paris, J., Infection intestinale récidivante sévère à staphylocoques dorés pathogènes traitée par divers antibiotiques, action favorable à l'érythromycine. *Arch. mal. appar. dig. et nutrit.*, déc. 1953, **42**, n° 12, 1408-1410.

Parket, J. W., Wright, L. T., Effet de l'auréomycine sur la coagulation sanguine. *Science U.S.A.*, sept. 1952, **116**, n° 3011, 282-284.

Pierquin, L., Arnould, G., et Cuny, G., Mort par Auréomycine. *Rev. méd. Nancy*, 15 oct. 1953, **74**, 698.

Pitts, F., O'Dell, E., et coll., La viomycine intermittente dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Diseases of the chest, U.S.A.*, mars 1953, n° **23**, n° 3, 241-253.

Reiner, L., Schlesinger, M. I., et Miller, G. M., Pseudo-membraneous colitis following aureomycin and chloramphenicol. *Amer. Med. Arch. of. Pathol., U.S.A.*, 8 déc. 1952, **54**, 39-67.

Reynell, P. C., Martin, E. R., Beard, A. W Monilia Peritonitis. *British Med. Journ.*, 25 avr. 1953, 919.

Ritchie, H. D., Wallace, A. B., La terramycine dans le traitement des brûlures. *Antib. et Chem., U.S.A.*, août 1952, **2**, n° 8, 394-398.

Rochette, Notes pratiques sur l'antibiothérapie, *Maroc médical*, août 1954, n° 351, p. 784-785.

Sharp, J. L., Le développement des *Candida albicans* pendant un traitement antibiotique (The grewth of candida albicans during antibiotic therapy. *Lancet, G. B.*, 20 févr. 1954, 390-392 (Bibl., 14 réf.).

Sidi, E., Plas-Arditti, G., Manifestations anales consécutives aux absorptions d'antibiotiques par voie buccale. *Sem. prof. Paris*, 20 janv. 1954, **30**, n° 5, 275-277.

Smith, W, Dyke, R. W., et Griffith, R., Absorption de l'érythromycine après administration orale, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1953, **151**, n° 10, 805-810.

Terplan, K., Fatal fulminating Staphylococcie gastro-enterocolitis with shock like state following antibiotic treatment. *Aper. Journ. of Pathol*, Mai-juin 1953, **29**, n^{os} 3595-3596.

Terplan, K., Paine, J. R., Sheffer, J., Egan, R., et Lansky, H., Fulminating gastroenterocolitis caused by Staphylococcie. *Gastroenterology. U.S.A.*, août 1953, **24**, n^{os} 4476-4609.

Tomaszenski, W., Incidence to black tongue in antibiotic treatment. *Brit. Med. Journ.*, 6 juin 1953, 1249-1251.

Vachon, Gelly, Chapuis, Incidents et accidents digestifs de la médication antibiotique. *Rev. lyonn. med.*, juill. 1954, 579-586.

Vachon, A., Francillon, J., et Chapuis, J., Enterocolites aiguë staphylococciques au cours d'un traitement par la terramycine et l'auréomycine. *Journ. Méd. Lyon*, 1953, 20 déc., 1109.

Vachon, A., Francillon, J., Chapuis, J., et Grivet, A., Entérocolite aiguë staphylococcique au cours d'un traitement par la terramycine *Lyon médical*, 18 oct. 1953, **189**, n° 42, 252-256.

Vayssière, E., et Serment, H., Accident grave au cours du traitement d'un abcès du sein par l'auréomycine. *Bull. Soc. gyn. et obst.*, 1951, **3**, 455-456.

Willcox, R. R., Anorectal syndrome and other mild side-effects of terramycine. *Lancet, G. B.*, 28 juill. 1951, 154-156.

Woods, J., Manning, I., Monilial infections complicating the therapeutic use of antibiotics. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1951, **145**, n° 4, 207-210.

Zettergren, L., Sjostron, B., Disseminated mycosis after treatment with antibiotics Report of two cases reaching autopsy. *Acta med. Scand.*, 1953, **147**, fasc. 3, 203-212.